

Prosjektoppgave, profesjonsstudium i medisin – UiO

*En oppdatering på renal denervasjon som behandling av
terapieresistent hypertensjon*

Av

Julian Eek Mariampillai, stud. med., kull H-11, Universitetet i Oslo

Veileder: Prof., dr. med. Sverre Erik Kjeldsen, Universitetet i Oslo

September 2014

Innhold

Problemstilling	3
Engelsk abstrakt	3
Innledning	3
Materiale og metode	4
Resultater	4
Diskusjon	11
Konklusjon	16
Litteratur	16

Problemstilling

Hvilken plass har renal denervasjon i behandlingen av hypertensjon?

Jeg vil i denne oppgaven forsøke å belyse utviklingen av renal denervasjon som behandlingsmodalitet ved terapieresistent hypertensjon (TH). Det er tidligere gjort arbeider på dette feltet, og jeg vil derfor legge vekt på utviklingen av feltet som har funnet sted det siste året, med særlig vekt på den siste av Symplicity HTN-studiene og norske studier.

Abstrakt

Both globally and in Norway, hypertension is a major contributor to the total burden of disease. When it comes to cardiovascular diseases like coronary artery disease, ischemic and hemorrhagic stroke and peripheral vascular disease, as well as renal failure, hypertension greatly increases the risk of being plagued by disease. Although a significant number of people suffering from hypertension are untreated, antihypertensive treatment is a matter of the utmost importance. Among patients receiving antihypertensive treatment, there are patients not achieving treatment goal and are said to be suffering from treatment resistant hypertension. Renal denervation has been announced as a new option of treatment for these patients. The first study on renal denervation was published in 2009 and led to a wave of optimism and enthusiasm. When prospective, randomised, controlled and blinded studies have been performed, the results concerning the blood pressure-lowering effects of renal denervation have changed from promising to be indicating doubtful effect. More than 20 000 patients have had performed renal denervation on their nerves, based on almost no evidence at all. Adjusted drug treatment seems to be superior to renal denervation in treatment of hypertension, and renal denervation should no longer be a part of the routine treatment of hypertension.

Innledning

Både på verdensbasis og i Norge utgjør hypertensjon et stort helsemessig problem, og det bør være av stor interesse å behandle denne (1), da hypertensjon er blant de viktigste risikofaktorer for å bli rammet av hjerneslag, samt en viktig faktor i patogenesen til enkelte nyresykdommer og kardiovaskulær sykdom. Tross behandling er det mange som ikke når behandlingsmålet, og sies å ha terapieresistent hypertensjon (TH). TH defineres som blodtrykk >140/90 mmHg på tross av inntak av minst tre antihypertensive medikamenter fra forskjellige klasser i maksimal- eller høyeste tolererte dose, der minst ett av medikamentene er et diuretikum (2). For personer med diabetes mellitus eller kronisk nyresykdom er grensen 130/80 mmHg. TH må ikke forveksles med ukontrollert blodtrykk på grunn av manglende etterlevelse. Kombinasjonen av, i mange tilfeller, uttalt polyfarmasi og at hypertensjon er preget av få symptomer gjør at dårlig medikamentetterlevelse er et stort problem. Prevalensen av TH er ikke fullt kartlagt, men studier fra både USA og Europa antyder at prevalensen kan ligge et sted mellom 10-15 % (3, 4). På grunn av det store antallet pasienter med TH, har man lett etter metoder for å oppnå terapisuksess også hos disse. Renal denervasjon (RDN) har de siste årene blitt vurdert som et behandlingsalternativ blant denne gruppen pasienter.

Sympatisk nervestimulering er svært viktig i reguleringen av nyrens funksjon. Man ser i hovedsak tre effekter av sympatisk stimulering (5). Ved lav stimulering ser man økt reninsekresjon som følge av stimulering av de juxtaglomerulære cellene via beta-1-adrenerge reseptorer. Ved noe kraftigere stimulering vil man se økt natriumreabsorpsjon med påfølgende antinatriurese. Dette medieres via alfa-1b-adrenerge reseptorer på tubuluscellenes basolateralmembran. Natriumreabsorpsjonen sees i hele tubulus- og samlerørssystemet. Ved enda kraftigere stimulering vil man se en vasokonstriktiv effekt som primært affiserer afferente arteriol, med nedsatt renal blodstrøm og glomerulær filtrasjonshastighet som resultat. Denne effekten medieres av alfa-1a-adrenerge reseptorer. Man ser derfor at ved middels stimulering av sympatikus vil man kunne øke reninutskillelse og stimulere antinatriurese uten å endre nyrens hemodynamikk. Dette vil resultere i natriumretensjon, som er en av de ledende teoriene bak utviklingen av essensiell hypertensjon. Det antas også at de afferente nyrenervene spiller en rolle i utviklingen av essensiell hypertensjon. Det er vist at de afferente nyrenervene, som respons på mekaniske og kjemiske stimuli, signalerer til områder i sentralnervesystemet med kardiovaskulær kontroll. Signaler fra nyrene påvirker kardiovaskulær homeostase og volumkontroll og dette kan lede til hypertensjon (6). Det er også vist at afferent signalering fra nyrene gir økt sympatisk aktivitet globalt og dermed er et viktig ledd i utviklingen av hypertensjon ved å øke perifer, vaskulær motstand (7, 8).

Prosedyren ved RDN er beskrevet i detalj tidligere (9-11). Det føres et kateter til nyrearteriene fra en perifer arterie via en perkutan tilgang. Oftest benyttes arteria femoralis. Kateteret formidler radiobølgeenergi fra en ekstern generator. Mengden energi som appliseres bestemmes ut fra parametere som temperatur, tid og impedans i vevet, og er tilpasset slik at man rammer nyrenervene som løper i arteriens adventitia. Ablasjonene utføres punktvis i nyrearterien og varer hver omtrent to minutter. Man starter distalt i arterien og beveger seg om lag 5 mm proksimalt for hver ablasjon. Det utføres normalt mellom 4 og 8 ablasjoner, og de appliseres i et spiralformet mønster for med større grad av sikkerhet å ramme nervene. Prosedyren skjer med røntgengjennomlysning for å sikre riktig plassering av kateteret. Radiobølger er den hyppigst brukte modalitet for å oppnå RDN, men også andre metoder, som bruk av ultralyd eller lokalt appliserte medikamenter, er benyttet (12).

For å utfylle tidligere omtale av RDN (10), vil jeg omtale de viktigste studiene utført med henblikk på RDN som er gjort etter forrige norske publikasjon og komme med et begrunnet standpunkt i spørsmålet om hvilken plass RDN skal ha i behandlingen av pasienter med TH.

Materiale og metode

Artikkelen baserer seg på skjønnsmessig utvalgte, internasjonale artikler som anses som viktige når det gjelder RDN, samt artikler fra veileders arkiv. Det er også gjort ikke-systematiske søk i PubMed for å kunne referere til relevant bakgrunnsinformasjon.

Resultater

Første beskrivelse av RDN utført på menneske kom i 2009 (13) og har ledet til mye oppmerksomhet rundt RDN. Dette la grunnlaget for kliniske studier, blant annet

SYMPPLICITY-studiene. De to første SYMPPLICITY-studiene er beskrevet tidligere (10), og vil kun beskrives i korte trekk i denne oppgaven. Den siste vil bli omtalt grundigere her.

Symlicity HTN-1 og -2

Den første Symlicity-studien, HTN-1, var en åpen metodestudie som inkluderte 153 pasienter med terapieresistent hypertensjon fra Australia, Europa og USA (14). Gjennomsnittlig kontorblodtrykk ved studiestart var $176/98 \pm 17/14$ mmHg. Det ble sett fall i kontorblodtrykk ved målinger 1, 3, 6, 12, 18 og 24 måneder etter RDN med gjennomsnittlig reduksjon i kontorblodtrykk etter 24 måneder på $32/14$ mmHg. Det ble sett blodtrykksfall hos 92 % av pasientene. En senere publikasjon fra den samme kohorten viser at blodtrykksreduksjonen ikke er refraktær, snarere tvert imot, da det er en betydelig større andel som har et fall i systolisk blodtrykk på ≥ 10 mmHg etter 36 måneder (15). Det ble konkludert med at prosedyren var trygg og at RDN hadde blodtrykksenkende effekt.

Symlicity HTN-2-studien fulgte opp de gode resultatene fra HTN-1. HTN-2 var en randomisert, kontrollert studie der 106 pasienter med terapieresistent hypertensjon ble inkludert (16). Pasientene ble randomisert til RDN eller fortsatt medikamentell behandling. Ved studiestart var gjennomsnittlig kontorblodtrykk $178/96$ mmHg. Dette var etter seks måneder redusert med $32/12$ mmHg (SD $23/11$ mmHg) i intervensjonsgruppen, noe som var en høysignifikant reduksjon. Kontrollgruppen viste ingen signifikant endring i blodtrykk. Også denne studien konkluderte med at RDN var en sikker og blodtrykksenkende prosedyre.

Det er også gjort norske studier på RDN, både i Tromsø (17) og i Oslo.

RDN hos pasienter med bekreftet terapieresistent hypertensjon

Fadl Elmula FE et al. var de første til å vise eventuelle effekter av RDN hos pasienter med sann TH, bekreftet ved observert inntak av antihypertensive medikamenter og en påfølgende, kvalifiserende, ambulatorisk blodtrykksmåling (18).

18 pasienter henvist til Oslo universitetssykehus (OUS) for RDN ble vurdert inkludert i studien. Pasientene kom fra andre sykehus eller spesialistpraksiser i Sør-Norge og blodtrykksmålingene ble utført ved nefrologisk poliklinikk ved Ullevål universitetssykehus. Inklusjonskriterier var terapieresistent hypertensjon som definert ovenfor. I tillegg måtte pasientene gjennom en kvalifiserende ambulatorisk blodtrykksmåling etter observert inntak av fra tidligere foreskrevne blodtrykksmedisiner, der systolisk blodtrykk måtte være >135 mmHg. Medikamentene ble ikke endret fra to uker før til seks måneder etter ambulatorisk blodtrykksmåling ved studiestart, med mindre dette var helt nødvendig. Pasientene kunne være mellom 18 og 80 år og måtte ha anatomisk normale nyrearterier. Pasienter med eGFR <45 ml/min/1,73 m² regnet ut med MDRD-formelen, albumin/kreatinin-ratio i urin >50 mg/mmol eller diabetes mellitus type 1 ble ikke inkludert, i samsvar med eksklusjonskriteriene fra tidligere publiserte studier (9, 16).

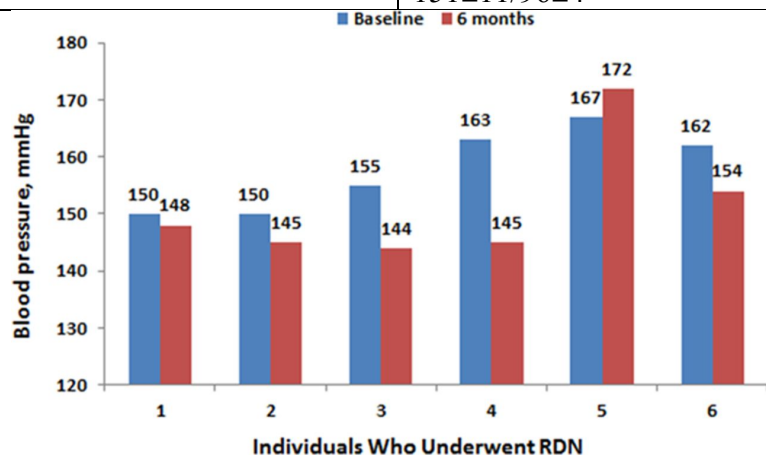
Av de 18 henviste pasientene ble seks inkludert i studien og gjennomgikk RDN. Prosedyren ble gjort i henhold til gjeldende retningslinjer og som beskrevet ovenfor, samt under oppsyn av en produktansvarlig fra Medtronic, da Medtronic var leverandør av utstyret. Det var ingen

åpenbare ulikheter mellom de pasientene som gjennomgikk RDN og de som ikke ble inkludert når det gjaldt demografi, bruk av antihypertensive medikamenter og annen komorbiditet som ikke innebefattet eksklusjonskriteriene.

Pasientene som ble inkludert bestod av menn mellom 44 og 67 år, alle med BMI mellom 27,7 og 35,3 kg/m². De brukte mellom tre og åtte antihypertensive medikamenter.

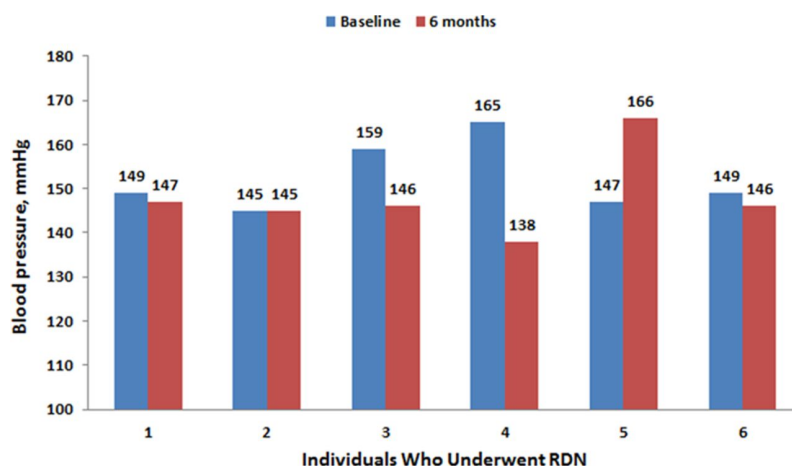
Kontorblodtrykk ble målt ved studiestart og etter én, tre og seks måneder. Ambulatorisk blodtrykk ble målt ved studiestart og etter tre og seks måneder. Det var ingen statistisk signifikant endring i verken kontorblodtrykk eller ambulatorisk blodtrykk gjennom oppfølgingsperioden.

	Kontorblodtrykk i mmHg	Ambulatorisk blodtrykk i mmHg
Studiestart	158±7/97±7	152±8/95±5
1 mnd	150±8/90±7	
3 mnd	158±10/95±8	147±10/90±9
6 mnd	151±11/96±4	148±9/92±6



Figuren viser individuelle data over systolisk blodtrykk ved studiestart og seks måneder etter renal denervasjon.

Fadl Elmula F E M et al.
Hypertension. 2013;62:526-532



Figuren viser individuelle data over ambulatorisk, systolisk blodtrykk målt ved studiestart og seks måneder etter renal denervasjon.

Fadl Elmula F E M et al.
Hypertension. 2013;62:526-532

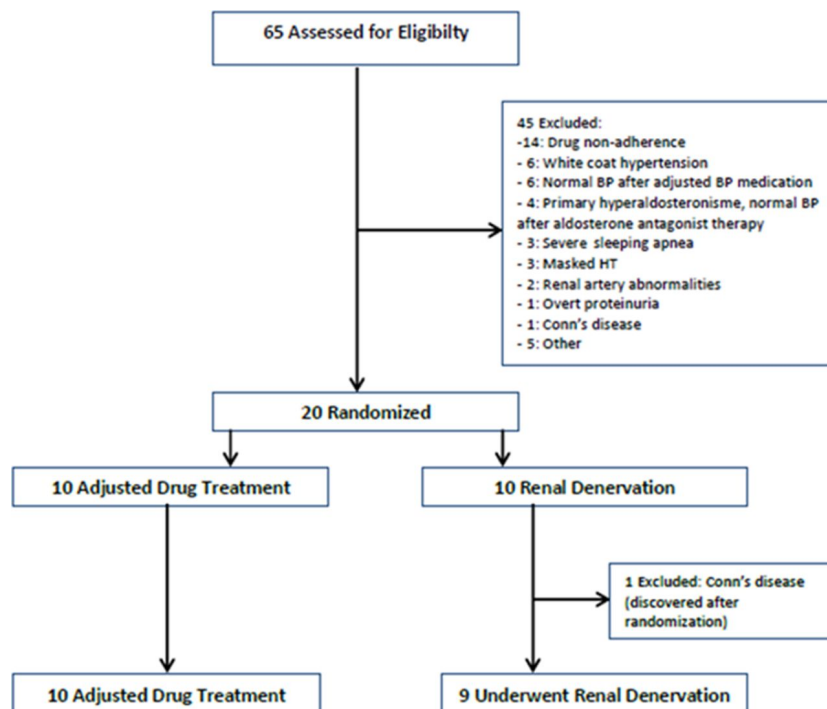
Selv om man på gruppenivå ikke fant noen signifikant forskjell, så man et betydelig fall i både kontorblodtrykk og ambulatorisk blodtrykk hos to pasienter. For en av disse så man et fall i systolisk kontorblodtrykk på 1 og 11 mmHg ved henholdsvis tre og seks måneder.

Ambulatorisk, systolisk blodtrykk falt med 21 og 13 mmHg etter henholdsvis tre og seks måneder. For den andre så man et fall i systolisk kontorblodtrykk på 11 og 18 mmHg for henholdsvis tre og seks måneder. Ambulatorisk, systolisk blodtrykk falt med 21 og 27 mmHg for henholdsvis tre og seks måneder. Dette ble ansett som reelle fall i blodtrykk.

RDN vs. optimalisert medikamentell behandling

Fadl Elmula et FE al. har så fulgt opp med en studie der de så på effekten av RDN sammenliknet med effekten av impedanskardiografisk veiledet medikamentendring(19). Studien er den første prospektive, randomiserte, kontrollerte studien som vurderer effekten av RDN i forhold til optimalisert medikamentell behandling av pasienter med TH.

65 pasienter henvist til OUS for RDN ble vurdert inkludert i studien og blodtrykksmålingene ble utført ved nefrologisk poliklinikk. Pasientene kunne være mellom 18 og 80 år og eksklusjonskriteriene var de samme som for den foregående studien. For å sikre reell TH, ble det også her utført ambulatorisk blodtrykksmåling etter observert inntak av fra tidligere foreskrevde, antihypertensive medikamenter. For å bli inkludert, måtte det ambulatoriske, systoliske blodtrykket være >135 mmHg. 25 personer ble ekskludert på grunn av sekundær eller spuriøs hypertensjon. 19 personer ble ekskludert på grunn av normalisert blodtrykk, der 13 av disse ble antatt å ha dårlig medikamentetterlevelse. Én pasient ble ekskludert på grunn av uttalt, symptomgivende hypotensjon etter inntak av antihypertensive medikamenter.



Figuren viser flytskjema over seleksjon og randomisering. **Fadl Elmula F E M et al. Hypertension. 2014;63:991-999**

BP= Blood pressure

20 pasienter ble randomisert til å gjennomgå RDN eller optimalisert medikamentell behandling. Etter randomisering ble enda en pasient ekskludert, da det ble oppdaget Conns sykdom hos denne. Ni pasienter ble randomisert til RDN mens ti pasienter skulle gjennomgå medikamentell behandling. Hos sistnevnte ti pasienter ble det, etter analyse av hemodynamisk status ved hjelp av impedanskardiografi, gjort endringer i medikamentene i henhold til ESH/ESC sine retningslinjer for behandling av hypertensjon fra 2007. Endringene bestod

primært i opp- eller nedjustering av allerede foreskrevne medikamenter. Fire pasienter fikk tillagt ett medikament, én pasient fikk tillagt to medikamenter. Vurdering av blodtrykk og eventuelt endring av medikamenter ble gjort ved studiestart, etter én måned og etter tre måneder.

Selv om én pasient kuttet ned på to medikamenter i gruppen med RDN, ble det tatt sikte på ikke å endre medikamentene hos disse i oppfølgingsperioden. Denerveringen av nyrearteriene ble utført av erfarne intervensjonsradiologer ved bruk av kateterbasert radiobølgeablasjon som beskrevet ovenfor. Det var ingen morbiditet relatert til prosedyren foruten milde til moderate hematomer ved innstikksstedet hos fire pasienter.

Gjennomsnittlig kontorblodtrykk i mmHg i de to gruppene var som følger:

	Gruppen med medikamentendring	Gruppen med RDN
Studiestart	160±14/88±13	156±13/91±15
3 måneder	140±18/81±10	149±9/89±8
6 måneder	132±10/77±8	148±7/89±8

I gruppen med optimalisert medikamentell behandling var forskjellene i både systolisk og diastolisk blodtrykk signifikant redusert, bortsett fra endring i diastolisk trykk fra studiestart til tre måneder. I RDN-gruppen var det ikke signifikant endring i kontorblodtrykk. Ved sammenlikning av de to gruppene etter seks måneder, var det signifikant lavere kontorblodtrykk i gruppen med optimalisert medikamentbehandling. Dette gjaldt både systolisk og diastolisk blodtrykk med P-verdier på henholdsvis 0,002 og 0,004. Det var også bare to pasienter i medikamentendringsgruppen som ikke oppnådde blodtrykkskontroll, mens det i RDN-gruppen var terapivikt hos alle etter seks måneder.

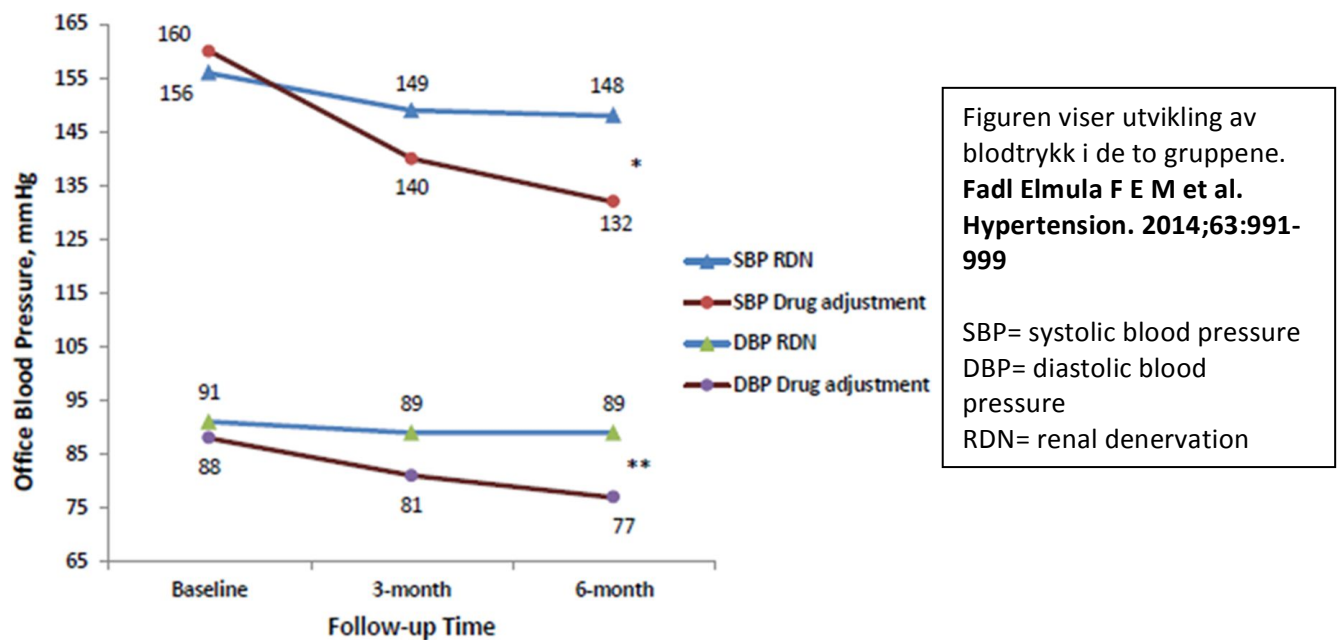
Gjennomsnittlig ambulatorisk blodtrykk i mmHg i de to gruppene var:

	Gruppen med medikamentendring	Gruppen med RDN
Studiestart	152±12/88±8	152±10/93±8
3 måneder	133±13/77±8	145±11/87±5
6 måneder	133±11/77±8	142±9/86±6

Endringen i ambulatorisk blodtrykk hos pasientene som fikk optimalisert medikamentell behandling, var høyst signifikant, med P-verdier <0,005. Etter seks måneder var det også i RDN-gruppen signifikant redusert blodtrykk, med P-verdi <0,05.

Ved sammenlikning av de to gruppene var det signifikant lavere ambulatorisk blodtrykk etter seks måneder i gruppen som fikk optimalisert medikamentell behandling enn i RDN-gruppen. Resultatet var det samme også for reduksjon i systolisk blodtrykk etter tre måneder. Derimot

nådde forskjell i reduksjonen i systolisk blodtrykk etter seks måneder ikke statistisk signifikans.



Selv om reduksjonene i ambulatorisk blodtrykk var statistisk signifikante, var det bare to pasienter i RDN-gruppen som så ut til å få et markant fall i blodtrykk mens det kun var tre pasienter i medikamentendringsgruppen som hadde et forhøyet ambulatorisk blodtrykk etter seks måneder.

På bakgrunn av data fra interimsanalyser, ble det vurdert som uetisk å fortsette rekruttering til studien, og studien ble derfor avsluttet etter seks måneder.

Symlicity HTN-3-studien

Den siste av SYMPPLICITY-studiene ble publisert ultimo mars 2014. Bhatt et al. har gjort en prospektiv, enkeltblindet, randomisert, kontrollert studie der de ser på blodtrykkssenkende effekt av RDN (11, 20). Studien ble designet for å utfylle tidligere, kliniske studier med betydelige, metodologiske svakheter. Studien besto av to grupper der den ene gruppen gjennomgikk RDN med kateterbasert bilateral renal denervering mens den andre gruppen gjennomgikk en sham-prosedyre, altså narreprosedyre, bestående kun av renal angiografi. Pasientene visste ikke hvilken gruppe de ble randomisert til, og forhåndsregler ble tatt under prosedyren for å opprettholde blindingen.

Studiens primære effektendepunkt var endring i gjennomsnittlig, systolisk kontorblodtrykk fra studiestart til seks måneder etter. Det sekundære effektendepunktet var endring i gjennomsnittlig 24-timers ambulatorisk blodtrykk over samme periode. For at man skulle kunne si at RDN-gruppen oppnådde bedre blodtrykkssenkende effekt enn kontrollgruppen, ble det i samråd med Food and Drug Administration i USA bestemt at endringene måtte være minst 5 mmHg i favør RDN for det primære endepunktet, mens det for det sekundære endepunktet måtte være minst 2 mmHg. Dette baserte seg på kunnskap om reduksjon i risiko for kardiovaskulære hendelser i takt med reduksjon av blodtrykket(21), samt hva man ut fra et

klinisk perspektiv anså som en betydningsfull blodtrykksreduksjon. Studiens primære sikkerhetsendepunkt var tilfeller av større, uønskede hendelser. Dette var definert som død uansett årsak, terminal nyresvikt, emboliske hendelser med endeorganskade til følge, komplikasjoner med nyrearteriene, vaskulære komplikasjoner, hypertensiv krise 30 dager etter prosedyren eller nyoppstått nyrearteriestenose $>70\%$ (ikke spesifisert lumen- eller diameterreduksjon i artikkelen) innen seks måneder etter prosedyren. Grenseverdien for insidens av større, uønskede hendelser ble satt til 9,8 %, basert på ikke-oppgitte, historiske data, for at sikkerhetsendepunktet skulle oppnås.

Basert på endepunktene, en teststyrke på 80 % og et signifikansnivå på 0.05 ble det vurdert nødvendig med $n=158$ i kontrollgruppen. Randomiseringen ble gjort 2:1 der dobbelt så mange gjennomgikk RDN som de som var i kontrollgruppen. Det ble beregnet å inkludere minst 530 pasienter, da man også tok høyde for noe pasientfravall.

Fra oktober 2011 til mai 2013 ble 1441 pasienter fra 88 steder USA vurdert for inklusjon i studien. Pasientene kunne være mellom 18 og 80 år på tidspunktet for randomisering. De måtte ha et fast medikamentregime som ikke skulle endres de påfølgende seks måneder og to uker, og de måtte ha TH med systolisk kontorblodtrykk ≥ 160 mmHg målt ved første konsultasjon og påfølgende kontroll to uker senere. Gjennomsnittlig 24-timers ambulatorisk, systolisk blodtrykk måtte være >135 mmHg. Nyrearteriene måtte være større enn 4 mm i diameter, lengere enn 20 mm, ikke ha stenose med lumenreduksjon $>50\%$, ikke ha aneurismer eller tidligere være utsatt for intervensjon som ballongangioplastikk eller stenting. Dersom det var multiple nyrearterier måtte den største ikke forsyne $<75\%$ av nyren. Andre eksklusjonskriterier var

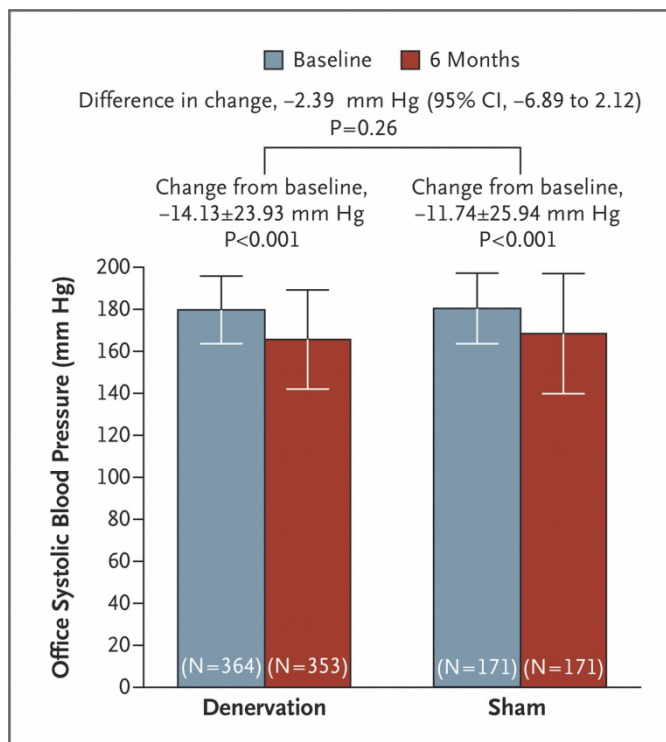
- eGFR <45 mL/min/1,73 m²,
- >1 innleggelse for hypertensiv krise innen siste år,
- episode med symptomgivende, ortostatisk hypotensjon siste år eller i perioden før randomisering,
- graviditet, amming eller planer om å bli gravid,
- kronisk oksygentilførsel eller ventilasjonsstøtte utover behandling for søvnapné
- primær pulmonal hypertensjon
- diabetes mellitus type 1
- alvorlig klaffestenose der reduksjon i blodtrykk var kontraindisert
- hjerteinfarkt, ustabil angina pectoris, synkope eller cerebrovaskulær hendelse siste seks måneder før randomisering
- tidligere feokromocytom, Cushings sykdom, coarctatio aortae, hyperthyreose eller hyperparathyreose
- tilstander som ville vanskeliggjøre eksakt måling av blodtrykk, f eks arytmier.
- Alvorlige medisinske tilstander som ville føre til uhensiktsmessig stor risiko for pasienten knyttet til studien
- Planlagt kirurgi eller kardiovaskulær intervensjon neste seks måneder
- Medikament- eller alkoholavhengighet eller annen omstendighet som ville kunne føre til manglende evne til å gjennomføre studien.
- Deltakelse i annen studie

For å sikre TH ble pasientene bedt om å ta sine medikamenter som forskrevet og måle blodtrykket hjemme i to uker. Medikamentetterlevelsen ble kontrollert med dagbok ført av pasientene selv. Deretter ble kontor- og ambulatorisk blodtrykk kontrollert og renal angiografi utført. Dersom pasientene fortsatt tilfredsstilte inklusjonskriteriene, ble de randomisert til enten RDN eller sham-prosedyre. 364 pasienter gjennomgikk RDN mens 171 pasienter var i kontrollgruppen.

RDN ble utført etter prinsipper beskrevet ovenfor og på samme måte som for de tidligere HTN-studiene. Eneste forskjell var at det nå ble brukt et noe videreutviklet kateter. Blindingen av pasientene ble opprettholdt ved at det ble benyttet lett sederende medikamenter, bind for øynene og musikk på ørene, samt at pasientene ikke kjente til detaljer eller forventet tidsbruk ved prosedyren.

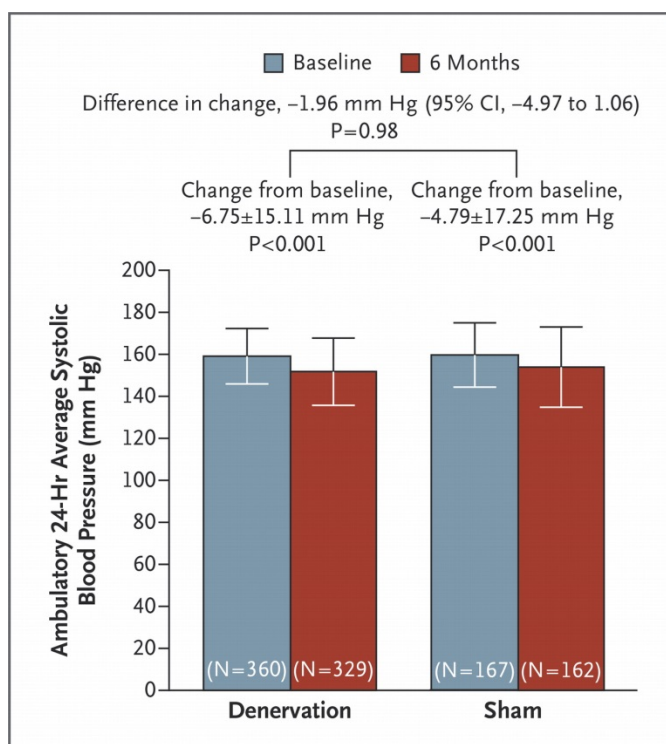
Man tok sikte på ikke å endre medikamentene i seks månedersperioden, med mindre det var høyst nødvendig. Pasientene ble fulgt opp med kontroller etter én, tre og seks måneder. De siste to ukene før seks månederskontrollen ble pasientene igjen instruert i å måle hjemmeblodtrykk og føre medikamentdagbok. Ved påfølgende kontroll ble avsluttende tester tatt, samt nyrearterieduplex for å avdekke eventuelt nyoppståtte stenoser. Blodtrykksmålingene ble gjort av personale som ikke hadde kjennskap til pasientens randomiseringsstatus.

Etter seks måneder var det en reduksjon i systolisk kontorblodtrykk i RDN-gruppen på 14,13 mmHg mot en reduksjon på 11,74 mmHg i kontrollgruppen. Forskjellen i reduksjon på 2,39 mmHg var ikke signifikant, $P=0,26$, og endepunktet med en overlegenhetsmargin på 5 mmHg ble heller ikke møtt. Reduksjonen i ambulatorisk blodtrykk for RDN- og kontrollgruppen var hhv 6,75 mmHg og 4,79 mmHg, der forskjellen på 1,96 mmHg ikke var i nærheten av signifikant, $P=0,98$. Heller ikke hjemmeblodtrykket viste noe signifikant forskjell mellom de to gruppene. Ved analyse på subgrupper kan det påvises statistisk signifikante forskjeller. De er likevel ikke interessante da den absolutte forskjellen var liten og ikke signifikant ved bruk av overlegenhetsmargin på 5 mmHg, samt risikoen ved å gjøre type 1-feil ved bruk av multiple sammenlikninger tatt i betraktning.



Figuren viser gjennomsnittlig kontorblodtrykk i begge grupper ved studiestart og etter seks måneder.

Bhatt DL et al. N Engl J Med 2014;370:1393-1401



Figuren viser gjennomsnittlig, ambulatorisk, 24-timers, systolisk blodtrykk i begge grupper ved studiestart og etter seks måneder.

Bhatt DL et al. N Engl J Med 2014:370:1393-1401

Det primære sikkerhetsendepunktet ble nådd. Det var ingen signifikant forskjell i større, uønskede hendelser. Det var ikke på noe tidspunkt forskjell i nyrefunksjon mellom de to gruppene, heller ikke blant subgrupper.

Ved avslutning av studien var blindingsindeksen signifikant større enn 0,5 noe som tyder på opprettholdt blinding. Pasientene i kontrollgruppen ble etter avsluttende målinger tilbudt RDN.

Diskusjon

De tidligere funnene fra SYMPLICITY HTN-1 og -2 skapte stor begeistring for denne nye metoden for behandling av hypertensjon. Man kan så spørre seg om hvordan det kunne ha seg at disse studiene kom til så revolusjonerende svar. Det er nok flere svar på dette, og det er i første omgang nærliggende å trekke frem placeboeffekten. HTN-1 var en åpen, ikke-randomisert studie og at verken deltagende pasienter eller undersøkere har vært upåvirket av dette er nærmest utenkelig, særlig med kunnskap om at hypertensjon er av de tilstander som lettest påvirkes av placebo. HTN-2 var randomisert, men også denne var studien manglet blinding. Andre årsaker, som regresjon til middelverdien, kan også ligge til grunn for resultatene. Min oppfatning er at disse studiene kun kan sees på som hypotesegenererende og som ledd i utvikling av sikkerhet ved prosedyrene.

Nyrens innvirkning på blodtrykket er ubestridt, og den står for mange både initierende og vedlikeholdende effekter ved hypertensjonen. I teoriene omkring RDN er det primært lagt vekt på de sympatiske, efferente nervene som løper i nyrearterienes adventitia. Dyrestudier og studier på nyretransplanterte mennesker viser at det skjer en regenerering av efferente nerver som begynner så tidlig som få uker etter denervasjon (22). Studier på dyr viser at også de afferente nervene evner å regenerere, med full funksjon etter ni til tolv uker (23), noe som faktisk benektes av Krum et al. (9). Det er derfor nærliggende å tro at den vedvarende effekten på blodtrykket sett etter RDN kommer av andre årsaker enn selve RDN.

Som nevnt innledningsvis må man skille klart mellom ekte terapieresistent hypertensjon og dårlig etterlevelse av den antihypertensive behandlingen. Det er antydning at så mye som 53-65,5 % av pasienter med vanskelig kontrollerbar hypertensjon har manglende etterlevelse, og at så mye som 30-34,5 % ikke tar medisiner i det hele tatt (24, 25). Det er også vist at pasienter henvist for RDN er blant de med høyest prevalens av delvis eller fullstendig manglende etterlevelse (26). Det at pasienter som vies mye oppmerksomhet under kliniske studier bedrer sin etterlevelse er et kjent fenomen og refereres til som Hawthorne-effekten. Det reduserte blodtrykket funnet i de to første SYMPLICITY-studiene har nok vært reell, men kanskje snarere på grunn av økt etterlevelse enn RDN.

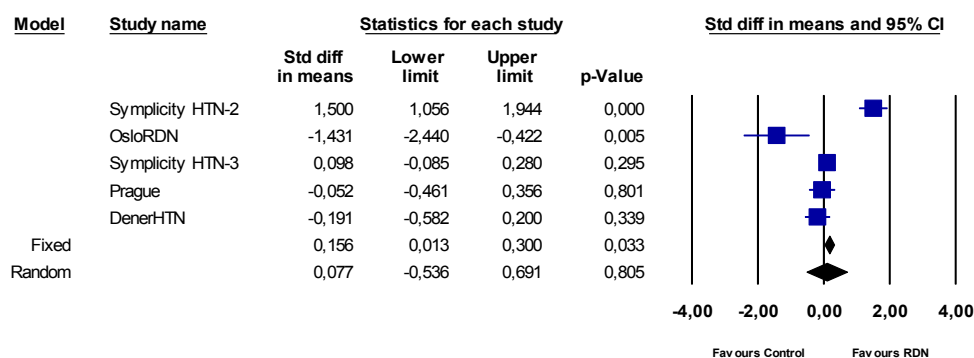
I det andre arbeidet til Fadl Elmula FE et al. ble det konkludert med at pasienter med terapieresistent hypertensjon oppnår bedre blodtrykkskontroll ved optimalisering av sin medikamentelle behandling enn pasienter som gjennomgår RDN. Fadl Elmula FE et al. har også for første gang vist at for pasienter med forhøyet ambulatorisk blodtrykk, gir RDN nesten ingen reduksjon i blodtrykk. Man kan ikke konkludere med at RDN ikke senker blodtrykket hos pasienter med isolert kontorhypertensjon, men dette er vel heller ikke et mål i seg selv. Arbeidene til Fadl Elmula FE et al. har sin styrke i seleksjonen av pasientene. I SYMPLICITY-studiene ble pasienter inkludert uten at det ble kontrollert for medikamentetterlevelse, annet enn ved dagbokføring. Man har her ikke med noen grad av sikkerhet kunnet selektene ut de med terapieresistent hypertensjon, og risikerer dermed å få med pasienter som hadde nådd behandlingsmålet med medikamentell behandling, noe som kan utgjøre en stor seleksjonsskjevhet. Fadl Elmula FE et al. har så langt det lar seg gjøre unngått denne problemstillingen ved å innføre observert medikamentinntak. Den fulle

blodtrykksenkende effekten av medikamentell behandling sees ofte først etter flere ukers bruk. Dermed er det teoretisk en liten mulighet for at pasienter med dårlig etterlevelse og uten TH har kvalifisert seg, og at dette har ført til en uhensiktsmessig stor effekt av medikamentell behandling i studien. Slik jeg ser det, vil dette ikke utgjøre så store forskjeller at det ville gitt et annerledes resultat.

SYMPPLICITY HTN-3 er den eneste av de omtalte studiene som fullt ut kan nøytralisere placebo- og Hawthorne-effektene, da studien var blindet og kontrollert med en falsk prosedyre. Denne studien viser ingen effekt av RDN og motsier dermed tidligere publiserte data fra kliniske studier, samt understøtter resultatet av arbeidene til Fadl Elmula FE et al. SYMPPLICITY HTN-3-studien har bekreftet at når det kommer til RDN, spiller placebo-effekten en stor rolle. Som nevnt ovenfor, ble det ikke kontrollert for medikamentetterlevelse før inklusjon, men det er ingen grunn til å mistenke at det var forskjellig etterlevelse i de to gruppene, verken før eller etter intervensjon.

Det er helt nylig presentert ytterligere randomisert og kontrollert forskning på RDN ved TRH. Widimsky J jr. et al. har gjort en studie med 106 pasienter randomisert til RDN eller farmakologisk terapi (27). Denne viste ingen signifikant blodtrykksenkende effekt av RDN. Azizi M et al. har gjort en studie med 106 pasienter som viser svak blodtrykksenkende effekt av RDN (28). På bakgrunn av disse og ovennevnte studier, er det gjort en meta-analyse av alle de fem prospektive, randomiserte og kontrollerte studiene. Denne viser ingen klinisk relevant effekt av RDN, heller ikke når man inkluderer SYMPPLICITY HTN-2. Analysen med fast modell (Fixed model) tyder på en liten fordel av RDN ($p=0.033$), men analysen med tilfeldig modell (Random model), som tar ulikheter mellom studiene med i betraktning, viser ingen signifikant effekt ($p=0,805$).

Meta Analysis of RDN on Office SBP Compared to Control



Meta Analysis

Hypertensjon er en multifaktoriell tilstand. Noen etiologiske og patogenetiske forhold har man kunnskap om, andre er helt eller delvis ukjente. Ved å innføre RDN som behandling av alle med angivelig TH, har man i praksis sagt at alle disse pasientene har en for høy sympatisk stimulering og at dette kan endres ved RDN. Dette har ført til en for høy henvisningsrate for RDN. Persu et al. viser at om lag 40 % av pasientene som henvises for RDN ikke fyller kriteriene etter blant annet grundigere utredning for sekundær hypertensjon og endret farmakologisk behandling (29). Det kan, som andre også har påpekt, komme av en utbredt oppfatning av at for pasienter som, per definisjon, har TH, finnes det ingen videre farmakologisk behandling. Når man i tillegg ser at det i for stor grad benyttes uhensiktsmessige medikamentkombinasjoner og bruk av medikamenter uten grunnlag i gjeldende retningslinjer (30), er det åpenbart at mange har mye å hente på optimalisert medikamentell behandling. Spekulasjoner angående det kommersielle markedets innvirkning på henvisningspraksis skal fra min side holdes på et minimum.

Selv om de ovennevnte studiene har nådd sine primære sikkerhetsmål og det ikke ser ut til at det er knyttet stor mortalitet til prosedyren på gruppenivå, foreligger det materiale som viser særs uheldige hendelser knyttet til RDN. Blant annet har Jaén Águila et al. presentert et tilfelle av bilateral nyrearteriestenose etter RDN (31) og faren for nyrearteriedisseksjon er også til stede ved prosedyren (9). Man har til nå avdekket minst tretten tilfeller av signifikante, nyoppståtte nyrearteriestenoser relatert til RDN (32). Dette har ført til alvorlig sekundær hypertensjon og forbigående nyresvikt (33, 34). Tilfeller av residiverende lungeødem der bilateral stenose etter RDN er den mest sannsynlige årsaken, er også rapportert om (35). Man må anta at disse er relatert til RDN, snarere enn den enkelte operatør eller materiale, da det er brukt fire forskjellige ablasjonssystemer og det har forekommet i ulike studier.

På tross av resultatene presentert ovenfor, diskuteres RDN fortsatt meget intenst i internasjonale fora, og tilhengere av RDN prøver å finne årsaker til fraværet av gode resultater i de seneste studier (36). Argumentene som trekkes frem er blant annet fravær av fullstendig ablasjon, manglende erfaring for amerikanske operatører og inklusjon av for mange afroamerikanske pasienter i USA. Jeg har vanskelig for å se at dette er slagkraftige argumenter sett ut fra prosedyrens krav til tekniske ferdigheter og studienes design. Det sees heller ingen grunn til å tro at slike forhold svekker en stor randomisert og blindet studie (10,19) i forhold til de store svakhetene ved de første studiene (13,15), som påpekt ovenfor.

Ser man på individuelle data, kan man finne personer som etter RDN, fikk en reell reduksjon i blodtrykk (18). Man kan derfor ikke utelukke at det blant pasienter med TH ikke finnes de som vil respondere godt på RDN. Videre forskning bør derfor basere seg på å finne karakteristika ved disse såkalte a priori-responderne, slik at disse kan selekteres ut og eventuelt vurderer RDN.

Opp gjennom medisins historie er det gjentatte ganger lansert behandlingsalternativer som lover stort potensiale for kurasjon for en rekke forskjellige sykdommer, uten egentlig å ha noen vitenskapelig bevist effekt. Historien om RDN har vært på god vei til å bli en av disse. Medisinen ser på seg selv om et evidensbasert fagfelt. Likevel kan det virke som om den

kommersielle drivkraft brer mer om seg enn vi liker å tro. At omlag 20 000 personer (32) har fått utført ablasjon av nyrenerver på særdeles tynt grunnlag, bevitner dette.

Konklusjon

Slik jeg ser det, har ikke RDN noen plass i behandling av TH og praksisen bør utgå (37). Livsstilsendringer og farmakologisk terapi er fortsatt vår beste antihypertensive behandling. Eventuell videre forskning på RDN bør dreie seg om å finne potensielle, men sjeldne, respondere til prosedyren, men dette krever tålmodig langtidsarbeid og må ikke gå på bekostning av optimalisert medikamentell behandling.

Litteratur

1. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ (Clinical research ed)*. 2009;338:b1665.
2. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation*. 2008;117(25):e510-26.
3. de la Sierra A, Segura J, Banegas JR, Gorostidi M, de la Cruz JJ, Armario P, et al. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension*. 2011;57(5):898-902.
4. Persell SD. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003-2008. *Hypertension*. 2011;57(6):1076-80.
5. DiBona GF, Esler M. Translational medicine: the antihypertensive effect of renal denervation. *American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology*. 2010;298(2):R245-53.
6. Stella A. The kidney as a sensor: functional evidence. *Journal of hypertension Supplement : official journal of the International Society of Hypertension*. 1992;10(7):S113-9.
7. Esler M. The sympathetic system and hypertension. *American journal of hypertension*. 2000;13(6 Pt 2):99s-105s.
8. Schlaich MP, Hering D, Sobotka P, Krum H, Lambert GW, Lambert E, et al. Effects of renal denervation on sympathetic activation, blood pressure, and glucose metabolism in patients with resistant hypertension. *Frontiers in physiology*. 2012;3:10.
9. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, Sobotka PA, Sadowski J, Bartus K, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet*. 2009;373(9671):1275-81.
10. Sorensen H, Fadl Elmula FE, Kjeldsen SE, Brekke M, Gjonnaess E, Hjornholm U, et al. [Renal sympathetic denervation in treatment-resistant hypertension]. *Tidsskrift for den Norske laegeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny raekke*. 2014;134(1):32-6.

11. Kandzari DE, Bhatt DL, Sobotka PA, O'Neill WW, Esler M, Flack JM, et al. Catheter-based renal denervation for resistant hypertension: rationale and design of the SYMPPLICITY HTN-3 Trial. *Clinical cardiology*. 2012;35(9):528-35.
12. Mafeld S, Vasdev N, Haslam P. Renal denervation for treatment-resistant hypertension. *Therapeutic advances in cardiovascular disease*. 2012;6(6):245-58.
13. Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, Lambert E, Esler MD. Renal sympathetic-nerve ablation for uncontrolled hypertension. *The New England journal of medicine*. 2009;361(9):932-4.
14. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension*. 2011;57(5):911-7.
15. Krum H, Schlaich MP, Sobotka PA, Bohm M, Mahfoud F, Rocha-Singh K, et al. Percutaneous renal denervation in patients with treatment-resistant hypertension: final 3-year report of the Symplicity HTN-1 study. *Lancet*. 2014;383(9917):622-9.
16. Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, Bohm M. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9756):1903-9.
17. Steigen T, Toft I. Korttidsoppfølging av de første pasientene behandlet med kateterbasert renal denervering i Norge. *Hjerteforum*. 2012;25:44-9.
18. Fadl Elmula FE, Hoffmann P, Fossum E, Brekke M, Gjonnaess E, Hjornholm U, et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension after witnessed intake of medication before qualifying ambulatory blood pressure. *Hypertension*. 2013;62(3):526-32.
19. Fadl Elmula FE, Hoffmann P, Larstorp AC, Fossum E, Brekke M, Kjeldsen SE, et al. Adjusted drug treatment is superior to renal sympathetic denervation in patients with true treatment-resistant hypertension. *Hypertension*. 2014;63(5):991-9.
20. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, D'Agostino R, Flack JM, Katzen BT, et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *The New England journal of medicine*. 2014;370(15):1393-401.
21. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. *Lancet*. 2001;358(9290):1305-15.
22. DiBona GF. Renal innervation and denervation: lessons from renal transplantation reconsidered. *Artificial organs*. 1987;11(6):457-62.
23. Mulder J, Hokfelt T, Knuepfer MM, Kopp UC. Renal sensory and sympathetic nerves reinnervate the kidney in a similar time-dependent fashion after renal denervation in rats. *American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology*. 2013;304(8):R675-82.
24. Ceral J, Habrdova V, Vorisek V, Bima M, Pelouch R, Solar M. Difficult-to-control arterial hypertension or uncooperative patients? The assessment of serum antihypertensive drug levels to differentiate non-responsiveness from non-adherence to recommended therapy. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension*. 2011;34(1):87-90.
25. Jung O, Gechter JL, Wunder C, Paulke A, Bartel C, Geiger H, et al. Resistant hypertension? Assessment of adherence by toxicological urine analysis. *Journal of hypertension*. 2013;31(4):766-74.
26. Tomaszewski M, White C, Patel P, Masca N, Damani R, Hepworth J, et al. High rates of non-adherence to antihypertensive treatment revealed by high-performance liquid

chromatography-tandem mass spectrometry (HP LC-MS/MS) urine analysis. *Heart* (British Cardiac Society). 2014;100(11):855-61.

27. J W, J R, P T, al. e. Renal denervation versus intensified medical treatment including spironolactone in patients with true resistant hypertension: 6-months results of multicenter randomized Prague. *J Hypertension*. 2014;32.

28. M A, M M, H P, M S. The French DENER-HTN trial: renal denervation + standardized antihypertensive treatment vs. standardized antihypertensive treatment alone in patients with resistant hypertension. *J Hypertension*. 2014;32:e89.

29. Persu A, Jin Y, Baelen M, Vink E, Verloop WL, Schmidt B, et al. Eligibility for renal denervation: experience at 11 European expert centers. *Hypertension*. 2014;63(6):1319-25.

30. Hanselin MR, Saseen JJ, Allen RR, Marrs JC, Nair KV. Description of antihypertensive use in patients with resistant hypertension prescribed four or more agents. *Hypertension*. 2011;58(6):1008-13.

31. Jaen Aguila F, Mediavilla Garcia JD, Molina Navarro E, Vargas Hitos JA, Fernandez-Torres C. Bilateral renal artery stenosis after renal denervation. *Hypertension*. 2014;63(5):e126-7.

32. Persu A, Jin Y, Fadl Elmula FE, Jacobs L, Renkin J, Kjeldsen S. Renal Denervation after Symplicity HTN-3: An Update. *Current hypertension reports*. 2014;16(8):460.

33. Bacaksiz A, Uyarel H, Jafarov P, Kucukbuzcu S. Iatrogenic renal artery stenosis after renal sympathetic denervation. *International journal of cardiology*. 2014;172(3):e389-90.

34. Chandra AP, Marron CD, Puckridge P, Spark JI. Severe bilateral renal artery stenosis after transluminal radiofrequency ablation of renal sympathetic nerve plexus. *Journal of vascular surgery*. 2014.

35. Raman B, Pathik B, Bridgman C. Recurrent pulmonary oedema after percutaneous radiofrequency renal denervation. *International journal of cardiology*. 2014;174(2):e42-3.

36. CardioPulse Articles. *European Heart Journal*. 2014;35(26):1695-702.

37. Mariampillai JE, Fadl Elmula FE, Hoffmann P, Sørensen H, Høiegggen A, Kjeldsen SE. <http://tidsskriftet.no/article/3228689>.